

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları

The distribution and antifungal susceptibilities of candida species isolated from clinical samples of intensive care unit patients

Nilgün Altın¹, Salih Cesur², Göknür Yapar Toros³, Kamer Koldaş⁴, Gülkan Solgun⁵, İrfan Şencan¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

⁵Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 15.02.2016 Kabul Tarihi: 15.02.2017 Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.277948

Öz

Amaç: Candida türlerine bağlı enfeksiyonlar yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda mortalitenin önemli bir nedenidir. Bu çalışmada, Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen candida türlerinin dağılımının ve amfoterisin B, flukonazol, flusitozin ve vorikonazol duyarlılıklarının retrospektif olarak belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Ocak 2011- Ocak 2012 tarihleri arasında Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastaların 46 idrar (90.2), 2 kan (%4), 2 (%4) bronkoalveoler lavaj sıvısı ve 1 (%2) yara kültüründen izole edilen toplam 51 Candida suşu çalışmaya alındı. Candida suşları germ tüp testi ve VITEK 2 Compact System (BioMerieux, Fransa) otomatize identifikasyon sistemi ile tanımlandı ve antifungal duyarlılıkları belirlendi.

Bulgular: Toplam 51 Candida suşunun 26 (%51)'si C. albicans, 7 (%14)'si C. tropicalis, 5 (%10)'i C. parapsilosis, 4 (%8)'ü C. glabrata, 3 (%6)'ü C. lusitanae, 3 (%6)'ü C. krusei, 2 (%4)'si C. famata ve 1 (%2)'i C. kefyr olarak belirlendi. Kırkdokuz (%96) Candida suşunda antifungal duyarlılık araştırıldı. Flusitozin 47 suşta (%95.9) duyarlı iken, 2 tane C. krusei suşunda orta duyarlı idi. Flukonazol 42 suşta (%85.7) duyarlı iken, 6 suşta dirençli (3'ü C. krusei, 3'ü C. glabrata), 1 C. glabrata suşunda ise orta duyarlı idi. Vorikonazol 48 suşta (%98) duyarlı iken, 1 C. glabrata suşunda dirençli idi. Amfoterisin B 44 suşta (%90) duyarlı iken, 4 suşun (2'si C. krusei, 2'si C. glabrata) orta duyarlı olduğu tespit edildi.

Sonuç: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda Candida türlerinin sıklığının ve antifungal duyarlılıklarının saptanması hem ampirik antifungal tedavinin planlanması hem de etkene spesifik antifungal tedavinin belirlenmesi açısından gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, candida türleri, antifungal duyarlılık

Abstract

Aim: The infections caused by candida species are important causes of mortality in intensive care unit (ICU) patients. In this study, we aimed to determine the distributions of candida species and the susceptibilities of these organisms to amphotericin B, flucanazole, flucytosine, and varicozanole retrospectively, which were isolated from various clinical samples of ICU patients at Etlik Education and Research Hospital.

Materials and Method: In this study, a total of 51 Candida species were included that were isolated from urine (n=46, 90%), blood (n=2, 4%), bronchoalveolar lavage fluid (n=2, 4%) and wound cultures (n=1, 2%) of ICU patients between January 2011 and January 2012. Candida species were identified by germ tube test and VITEK 2 Compact System (BioMerieux, France) automatized identification system and their antifungal susceptibilities were determined.

Results: Of these 51 candida species; 26 (51%) were *C. albicans*, 7 (14%) were *C. tropicalis*, 5 (10%) were *C. parapsilosis*, 4 (8%) were *C. glabrata*, 3 (6%) were *C. lusitaniae*, 3 (6%) were *C. Krusei*, 2 (4%) were *C. famata* and 1 (2%) was *C. kefyr*. Forty-nine (98%) candida species were investigated for antifungal susceptibility. For flucytosine, 47 (95.9%) species were sensitive whereas 2 *C. krusei* species were moderately sensitive. For fluconazole, 42 species (85.7%) were sensitive, 6 species (3 *C. krusei*, 3 *C. glabrata*) were resistant, and 1 species (*C. glabrata*) was moderately sensitive. For voriconazole, 48 species (98%) were sensitive, and 1 *C. glabrata* species was resistant. For amphotericin B, 45 species (91.8%) were sensitive and 4 species (2 *C. krusei*, 2 *C. glabrata*) were moderately sensitive.

Conclusion: In intensive care unit patients, identification of Candida species and determination of antifungal susceptibilities is necessary for planning both empirical and agent specific antifungal therapy.

Keywords: Intensive care unit, candida species, antifungal susceptibility

Giriş

Nozokomiyal fungal infeksiyonların sıklığı son yıllarda artmaktadır. *Candida albicans* (*C. albicans*) ve diğer *Candida* türlerine bağlı olarak gelişen fungal infeksiyonlar özellikle yoğun bakım ünitelerinde önemli mortalite ve morbidite nedenidir. *Candida* türlerinin tanımlanması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi tedavi başarısı için gereklidir [1,2].

Bu çalışmada, bir yıllık bir dönemde hastanemiz yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2011-Ocak 2012 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 51 *Candida* türü dahil edildi. *Candida* türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıkları hastanemizin Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastalardan gönderilen kan örneği dışındaki klinik örnekler koyun kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekildi. Kan örnekleri ise kan kültür şişelerine (Becton Dickinson, USA) ekilerek etüvde 37 °C'de inkübe edildi. *Candida* türlerinin izole

edildiği YBÜ yatan hastalarında klinik örneklerinin dağılımları Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. YBÜ yatan hastalarda klinik örneklerinin dağılımları	
Klinik örnek	Sayı (%)
İdrar	46 (90)
Kan	2 (4)
Bronkoalveoler lavaj	2 (4)
Yara	1(2)
Toplam	51 (100)

Besiyerinde ve kan kültür şişelerinde üreyen mikroorganizmaların tanımlanması konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, katalaz, koagülaz, oksidaz vb. testler) ve otomatize identifikasyon sistemi (VITEK 2 Compact system, BioMerieux, Fransa) ile gerçekleştirildi. *Candida* türü maya mantarı saptanan örnekler ayrıca Sabouraud dextrose agar besiyerine pasajlandı. Üreyen *Candida* suşlarında germ tüp testi ve otomatize identifikasyon sistemiyle tiplendirme ile birlikte amfoterisin B, flukonazol, flusitozin ve vorikonazol için antifungal duyarlılık testleri yapıldı. Elde edilen veriler Excel programına girildi. Veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular

Çalışmamızda YBÜ yatan hastalardan gönderilen 51 klinik örnekte candida türü maya üretilmiştir. Aynı hastaya ait birden fazla kültürde üreyen aynı suşlar bir kez çalışmaya alındı. Örneklerin büyük kısmını (%90) idrar örneği oluşturmaktaydı. İdrar kültüründen candida üreyen hastaların tamamında idrar sondası mevcuttu. İdrar kültüründen izole edilen başlıca candida türleri; Candida albicans (C. albicans), C. parapsilosis idi.

YBÜ yatan hastalardan izole edilen Candida suşlarının tür dağılımları Tablo 2’de gösterildi.

Tablo 2. Candida suşlarının tür dağılımları (n: 51)

Candida türü	Sayı (%)
C. albicans	26 (51)
C. tropicalis	7 (14)
C. parapsilosis	5 (10)
C. glabrata	4 (8)
C. lusitaniae	3 (6)
C. krusei	3 (6)
C. famata	2 (4)
C. kefyr	1 (2)

YBÜ yatan hastalardan izole edilen candida türlerinin 49’unda (%96) amfoterisin B, flukonazol, flusitozin, vorikonazole duyarlılıkları Tablo 3’de gösterildi.

Tablo 3. YBÜ yatan hastalardan izole edilen candida türlerinin amfoterisin B, flukonazol, flusitozin, vorikonazole duyarlılıkları (n: 49)

Candida türü	C. albicans (n*: 26)			C. glabrata (n: 4)			C. tropicalis (n: 7)			C. krusei (n: 3)			C. parapsilosis (n: 5)			C. lusitaniae (n: 3)			C. famata (n: 2)			C. kefyr (n: 1)		
	D	O	R	D	O	R	D	O	R	D	O	R	D	O	R	D	O	R	D	O	R	D	O	R
Amfoterisin B	26	D	-	2	D	-	7	D	-	1	D	-	5	D	-	-	D	1	2	D	-	1	D	-
		-			2			-			2			-			-			-			-	
Flukonazol	26	-	-	1	3	7	-	-	-	-	3	5	-	-	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-
Flusitozin	26	-	-	4	-	-	7	-	-	1	2	-	5	-	-	2	-	-	2	-	-	-	-	-
Vorikonazol	26	-	-	2	-	1	7	-	-	3	-	-	5	-	-	3	-	-	2	-	-	-	-	-

Flusitozin 47 suşta (%95.9) duyarlı iken, 2 tane C. krusei suşunda orta duyarlı idi. Flukonazol 42 suşta (%85.7) duyarlı iken, 6 suşta dirençli (3’ü C. krusei, 3’ü C. glabrata), 1 C. glabrata suşunda ise orta duyarlı idi. Vorikonazol 48 suşta (%98) duyarlı iken, 1 C. glabrata suşunda dirençli idi. Amfoterisin B 45 suşta (%91.8) duyarlı iken, 4 suşun (2’si C. krusei, 2’si C. glabrata) orta duyarlı olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda tüm candida türlerine karşı duyarlılık dikkate alındığında en etkili antifungal ilaçlar sırasıyla vorikonazol, amfoterisin B, flusitozin ve flukonazol olarak belirlendi.

Tartışma

Candida türü maya mantarları immunsupresif hastalar ve yoğun bakım hastalarında önemli mortalite nedenidir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter, üriner kateterizasyon, abdominal cerrahi, total parenteral nütrisyon, kemoterapi, steroid kullanımı, nötropeni, malignite, önceki fungal kolonizasyon, yoğun bakım ünitesinde yatış candida infeksiyonları için risk faktörleridir [1-4].

Yoğun bakım ünitelerinde candida türlerinin ve antifungal duyarlılıklarının sürveyansı ampirik tedaviye karar vermekte yol göstericidir. Candida türlerinin dağılımları ülkeden ülkeye ve hastaneden hastaneye farklılıklar göstermektedir [2-4]. Dünya genelinde C. albicans ve non-albicans candida türlerinin dağılımı ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin; Birleşik Devletler, Kuzey ve Orta Avrupa ülkelerinde C. albicans’ın en sık saptanan tür olduğu bildirilirken, Asya, Güney Avrupa ve Güney Amerika ülkelerinde non-albicans candida türlerinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir [3,5-7].

Sunduğumuz çalışmada bir yıllık bir dönemde hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden izole edilen toplam 51 candida suşunun yaklaşık yarısının C. albicans, diğer kısmının ise non-albicans candida türleri olduğu belirlendi. İtalya’da yapılan bir çalışmada kan kültürlerinde saptanan candida türleri’nin % 48’i C. albicans, %23’ü C. parapsilosis olarak bulunmuşken, Güney Kore’de yapılan çalışmada C. albicans % 38, C. parapsilosis % 26, C. tropicalis % 20 olarak tespit edilmiştir [3,6,7].

Zer ve Balcı [8] yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 205 Candida cinsi maya mantarlarının tür tayini ve çeşitli antifungallere in vitro duyarlılığını araştırmışlardır. Candida türlerinin tanımlanması API candida (Bio Merieux, Fransa) ticari kitleri ile uygulanmıştır. Üreme saptanan kültür örneklerinin 112 (%54.63)'si idrar, 58 (%28.29)'i trakeal aspirat-sürüntü, 24 (%11.70)'ü kan kültürü, 11 (%5.36)'i yara sürüntüsü örneklerinden izole edilmiştir. Klinik örneklerden izole edilen toplam 205 candida türünün 115 (%56)'i C. albicans, 23 (%11)'ü C. tropicalis, 21 (%10)'i C. parapsilosis, 12 (%6)'si C. glabrata, 9 (%4)'u C. kefyr, 7 (%3)'si C. lusitanae, 6 (%3)'u C. famata, 6 (%3)'sı C. krusei, 6 (%3)'sı C. guilliermondii izole edilmiştir. Tüm örnek gruplarında en sıklıkla bulunan Candida türü, C. albicans, ikinci sıklıkla idrarda ve trakeal aspirat-sürüntü örneklerinde C. tropicalis, kan kültürü örneklerinde C. parapsilosis, yara sürüntüsü örneklerinde C. parapsilosis ve C. glabrata olarak belirlenmiştir. E test yöntemiyle yapılan in vitro antifungal duyarlılık testleri sonucunda, %27.31 ince flukonazol, %20.0 oranında flusitozin, %19.51 oranında Amfoterisin B, direnci saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Bakır ve ark. [9] C. albicans'ı %37.2, C. parapsilosis'i %32.2, C. tropicalis'i %12.2 olarak bildirmişlerdir. Gültekin ve ark. [10] C. albicans, C. parapsilosis ve C. tropicalis oranlarını sırasıyla %49, %23, %14 olarak, Öztürk ve ark. [11] %53, %30, %5.5 olarak rapor etmişlerdir. Çalışkan ve ark. [3] çalışmalarında candida suşlarının %57'sini C. albicans, %14'ünü C. parapsilosis ve %14'ünü C. tropicalis olarak bildirmişlerdir. Sunduğumuz çalışmada YBÜ yatan hastalarda C. albicans oranı %51 oranında izole edilirken, non-albicans suşlarının dağılımı; C. tropicalis %14, C. parapsilosis %10, C. glabrata %8, C. lusitanae %6, C. krusei %6, C. famata %4 ve C. kefyr %2 oranında izole edilmiştir. Çalışmamızda intravasküler kateterler, idrar sondaları, prostetik materyaller ve hiperalimentasyon sıvılarıyla bulaştığı bildirilen C. parapsilosis'in sıklığı YBÜ yatan hastalarda fazla olarak belirlenmiştir. Öztürk ve ark. [11] kandidemi saptanan hastalardan izole edilen 36 candida suşunun tamamını amfoterisin B'ye duyarlı olarak belirlerken, flukonazole dirençli bir C. krusei ve altı C. albicans suşu; flusitozine dirençli bir C. glabrata suşu; vorikonazole dirençli üç C. albicans suşu ve itrakonazole yüksek oranda dirençli suşlar tespit etmişlerdir. Pelit ve

Uzun [12] yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen 121 candida suşunun 60'unu (%49,6) C. albicans, 21'ini (%17,3) C. tropicalis, 17'sini (%14) C. parapsilosis, 15'ini (%12,4) C. glabrata, üçünü (%2,5) C. kefyr, ikisini (%1,7) C. krusei, birer tanesini ise sırasıyla; C. lusitanae, C. famata ve C. lipolytica olarak rapor etmişlerdir. Suşların antifungal duyarlılıkları VITEK 2 Compact Sistem yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışmada flukonazole doğal dirençli olan C. krusei suşları haricinde, izole edilen suşların tamamı flukonazol, vorikonazol flusitozin ve kaspofungine duyarlı olarak belirlenmiştir.

Dört (%3,4) suşun amfoterisin B'ye orta duyarlı, dört (%3,4) suşun ise amfoterisin B'ye dirençli olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda antifungal duyarlılık çalıştığımız 49 candida suşunun 47 (%95.9)'sinde flusitozin duyarlı iken, 2 tane C. krusei suşunda orta duyarlı idi. Flukonazol 42 suşta (%85.7) duyarlı iken, 6 suşta dirençli (3'ü C. krusei, 3'ü C. glabrata), 1 C. glabrata suşunda ise orta duyarlı idi. Vorikonazol 48 suşta (%98) duyarlı iken, 1 C. glabrata suşunda dirençli idi. Amfoterisin B 44 suşta (%90) duyarlı iken, 4 suşun (2'si C. krusei, 2'si C. glabrata) orta duyarlı olarak belirlendi. Tüm türler vorikonazole duyarlı olarak bulunmuştur.

Çıtak ve ark. [13] kanser hastalarının kan kültürlerinden izole edilen 56 C. albicans suşunda amfoterisin B, flukonazol, flusitozin ve ketokonazol duyarlılıklarını mikrodilüsyon yöntemiyle araştırmışlardır. Çalışmada 56 C. albicans suşunun 7(%12.5)'inde flukonazol, 6 (%10.7)'sında ketokonazol, 3(%5.3) flusitozin direnci bildirmişlerdir. Candida suşlarında amfoterisin B direnci saptanmamazken, 2 (58) suşta orta duyarlılık bildirilmiştir. Sunduğumuz çalışmada C. albicans suşlarında flukonazol direnci saptamadık.

Yüksekkaya ve ark. [14] yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen 56 Candida suşunda antifungal duyarlılık ve moleküler epidemiyolojisini araştırmışlardır. Çalışmada 56 Candida suşunun 22'si C. albicans, 19'u C. glabrata ve 15'i C. tropicalis olarak belirlenmiştir. Candida suşlarının antifungal duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. Candida suşlarının hiçbirinde amfoterisin B için direnç saptanmazken, flukonazol için C. albicans suşlarının tümü (%100) duyarlı, C. glabrata suşlarının 16 (%84.2)'sı duyarlı, 2 (%10.5)'si doza bağımlı duyarlı, 1 (%5.2)'i dirençli ve C. tropicalis suşlarının 14 (%93.3)'ü duyarlı, 1 (%6.7)'i doza bağımlı duyarlı olarak rapor edilmiştir.

Sonuç

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda candida türlerinin sıklığının ve antifungal duyarlılıklarının saptanması hem ampirik antifungal tedavinin planlanması hem de etkene spesifik antifungal tedavinin belirlenmesi açısından gereklidir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Akalın H. Kandidemilerde risk faktörleri ve risk değerlendirmesi, ANKEM Derg 2008;22:270-4.
2. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Therapeutics Clin Risk Manag 2014;10 95-105.
3. Çalışkan E, Dede A, Güven GB. Kan kültürlerinde saptanan Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. ANKEM Derg 2013;27:25-30.
4. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie MJ, Risk Factors for Candidal Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients: The NEMIS Prospective Multicenter Study. CID 2001;33;177-86.
5. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans Candida spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. Int J Infect Dis 2010;14:e954-66.
6. Grandesso S, Sapino B, Mazzuccato S et al. Study on in vitro susceptibility of Candida spp. isolated from blood culture, Infez Med 2012;20:25-30.
7. Jung SI, Shin JH, Song JH, et al and Korean Study Group for Candidemia. Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of Candida bloodstream isolates in South Korea, Med Mycol 2010;48:669-74.
8. Zer Y, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen candida suşlarının identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32:230-4.
9. Bakir M, Cerikcioglu N, Barton R, Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital, APMIS 2006;114:601-10.
10. Gültekin B, Eyigör M, Telli M, Aksoy M, Aydın N. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin retrospektif olarak incelenmesi, ANKEM Derg 2010;24:202-8.
11. Öztürk T, Özseven AG, Sesli Çetin E, Kaya S. Kan kültürlerinden izole edilen Candida suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması, Kocatepe Tıp Derg 2013;14:17-22.
12. Pelit S, Uzun M. Yoğun bakım unitelerinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen candida suşlarında tür dağılımının ve antifungal duyarlılıkların araştırılması. Yoğun Bakım Derg 2016;7:49-52.
13. Cıtak S, Cesur S, Özcelik B, Abbasoğlu U. In vitro susceptibility of Candida species isolated from blood culture to some antifungal agents. Jpn J Infect Dis 2005;58;44-6.
14. Yuksekkaya Ş, Fındık D, Arslan U. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların idrarlarından izole edilen Candida türlerinin moleküler epidemiyolojisi ve antifungal duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul 2011; 45:137-49.

Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Cad, Altındağ, Ankara, Türkiye
E-mail: scesur89@yahoo.com